

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição XII

CAPÍTULO 09

DOENÇA DE ALZHEIMER: NOVAS PERSPECTIVAS E TRATAMENTOS

DANIELA MEIRA DOS SANTOS¹

ISADORA PASSOS VILELA DE ALMEIDA¹

JOÃO VITOR GOMES DE SOUSA²

LAISA SOUZA DE OLIVEIRA SILVA¹

KAROLYNE VIEIRA MOTA¹

RAFAEL GARTENI SANTANA

SANTOS¹

JOÃO PAULO BARBOSA RODRIGUES²

LUCIANO MICAEL SOARES FARIAS²

FELIPE DE JESUS GOIS²

KEILLA SANTOS DE SANTANA²

RÍLARE SILVA GOMES²

EDUARDA TAVARES DA SILVA²

ÁLVARO HENRIQUE DE MORAES SANTOS²

ISAAC CAMILO GONZAGA²

MARIANA MOTA ALVES²

HELTON BENEVIDES SANTANA DE OLIVEIRA³

¹Discente - Estudante de Medicina da Universidade Tiradentes.

²Discente - Estudante de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

³Docente - Universidade Tiradentes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Tratamento Farmacológico; Terapias Complementares.

DOI: 10.59290/1020351421

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência, caracterizada por ser uma patologia neurodegenerativa ocasionada por placas extracelulares contendo β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo Tau (KNOPMAN *et al.*, 2021).

Sendo considerada um dos maiores desafios socioeconômicos atuais, principalmente por conta do crescente envelhecimento da população (KOCH & SPAMPINATO, 2022).

Estima-se que o número de pacientes acometidos com Alzheimer triplique até 2050, segundo relatório mundial sobre o Alzheimer publicado pela *Alzheimer's Disease International* (ADI) em 2018, o que acarreta também um maior risco de incapacidade e custos com saúde.

Além disso, soma-se que os tratamentos atuais focam apenas em atenuar os sintomas, mas não apresenta uma cura eficaz para a doença (ZHANG, *et al.*, 2021).

Este capítulo tem como objetivo revisar os principais aspectos da doença de Alzheimer, incluindo sua fisiopatologia, terapias farmacológicas aprovadas, estratégias de manejo sintomático para distúrbios neuropsiquiátricos e intervenções não farmacológicas.

Por fim, abordar as perspectivas terapêuticas emergentes, com ênfase em terapias gênicas e outras abordagens inovadoras em desenvolvimento.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível que resulta em déficits de cognição e disfunção comportamental do paciente.

A progressão tem início insidioso e variável, dificultando a detecção precoce, que seria

essencial para o sucesso dos tratamentos disponíveis, pois eles parecem apresentar melhores resultados quando empregados no curso inicial da doença.

Os sintomas iniciais podem incluir: perda de memória de curto prazo, dificuldade de comunicação, distúrbios de humor, problemas visoespaciais, dificuldade de marcha e distúrbios no sono (PORSTEINSSON *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da DA, em 2018 deixou de ser vista apenas em uma perspectiva clínica e passou a ser definida como uma construção biológica.

O início da doença ocorre por mudanças neuropatológicas, como acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides associadas à atrofia cerebral.

Com essas mudanças, a princípio, o paciente tem cognição normal, fase caracterizada como DA pré-clínica, evoluindo para uma segunda fase, que é definida pelo déficit cognitivo leve, no qual se tornam aparente os sinais e sintomas, e, posteriormente, pode evoluir para demência, considerada a fase de maior debilitação para o paciente com DA. (FERRARI & SORBI, 2021).

Alterações macroscópicas anatômicas e patomorfológicas

Existem dois tipos de alterações cerebrais que estão correlacionadas à DA e que fornecem evidências de progressão do quadro clínico: as lesões positivas que ocorrem devido ao depósito e acúmulo, principalmente, de emaranhados neurofibrilares, placas amiloides, neurites distróficas e fios de neurópilos; e as lesões negativas, que ocorrem devido a perdas caracterizadas pela atrofia do tecido cerebral, por conta da perda neuronal e sináptica.

Além disso, a neurodegeneração também pode estar associada a outras causas comple-

mentares, como neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos (BREIJYEH & KARAMAN, 2020).

A atrofia cerebral na DA afeta principalmente o hipocampo e o córtex cerebral e é resultado da perda neuronal. A gravidade do quadro clínico da doença está diretamente relacionada à localização e à gravidade das lesões no tecido cerebral.

Nesse contexto, as alterações estruturais estão presentes principalmente na amígdala, no córtex cingulado e nas áreas associativas corticais do córtex frontal, temporal e parietal, mas também nos núcleos subcorticais.

A formação desses depósitos no cérebro da DA segue um padrão específico: começam no córtex pré-olfatório, depois atingem o córtex entorrinal, vão para a região CA1 do hipocampo, e chegam às regiões associativas corticais, onde os lobos frontal, parietal e temporal são afetados (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Formação de placas amiloides

Diversos fatores ambientais e genéticos são responsáveis pelo desenvolvimento da DA. Contudo, a fisiopatologia e os mecanismos bioquímicos subjacentes à doença ainda não estão totalmente elucidados.

Nas últimas décadas, diversas hipóteses foram formuladas para explicar os processos patogênicos, sendo a mais aceita, atualmente, a hipótese da cascata amiloide que envolve a formação de placas β -amiloides (placas A β), estruturas potencialmente tóxicas para o tecido nervoso (MONTEIRO *et al.*, 2023).

O início da cascata ocorre pela clivagem da APP (Amyloid Precursor Protein), uma proteína transmembrana presente no sistema nervoso central. O processamento da APP pode seguir por duas vias distintas: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica (ZHENG & WANG, 2024).

A via amiloidogênica se inicia com a ação das β -secretases, principalmente a BACE-1, que clivam a APP em dois fragmentos: APP β (ectodomínio solúvel no citosol) e CTF- β (fragmento C-terminal β).

Em seguida, as γ -secretases — complexos enzimáticos compostos pelas presenilinas 1 e 2 — degradam o CTF- β , gerando peptídeos A β e AICD (domínio intracelular da APP) (ZHENG & WANG, 2024).

Os peptídeos A β , por apresentarem aminoácidos hidrofóbicos, tendem a se agregar, formando fibrilas e protofibrilas que compõem as placas A β .

Essas estruturas possuem efeito neurotóxico, por induzirem resposta inflamatória, formação de radicais livres, disfunção mitocondrial, disfunção sináptica e alterações na permeabilidade da membrana (MONTEIRO *et al.*, 2023).

O ponto de partida da via não amiloidogênica é a clivagem do APP por α -secretases da família ADAM (A Disintegrin And Metalloproteínase), formando fragmentos APP α e CTF- α .

Contudo, em contraste com a via amiloidogênica, a degradação do CTF- α pelas γ -secretases resulta na formação de AICD e de P3. Esse último é um peptídeo que não apresenta atividade patológica, pois não consegue se agregar e formar placas amiloides.

Dessa forma, essa via tem sido, atualmente, alvo de estudos com o objetivo de promover sua ativação preferencial em relação à via amiloidogênica, visando ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a DA (LICHENTHALER, 2010; ZHENG & WANG, 2024).

Formação de emaranhados neurofibrilares

Outro fator que, aparentemente, está relacionado à patologia da DA é a formação de emaranhados neurofibrilares. Esse processo ocorre

por meio da hiperfosforilação da Tau, uma proteína associada aos microtúbulos celulares.

Essa proteína é abundante nos axônios, atuando na estabilização conformacional dos microtúbulos e na sinalização celular, uma vez que atua na maquinaria responsável pelo transporte de substâncias ao longo do axônio.

As proteínas Tau hiperfosforiladas se dissociam dos microtúbulos e se agregam, formando os emaranhados neurofibrilares, os quais possuem efeito neurotóxico. O mecanismo responsável por essa alteração é o desequilíbrio entre os processos de fosforilação e desfosforilação da Tau (MONTEIRO *et al.*, 2023).

A fosforilação da proteína Tau ocorre por meio da ação de diversas quinases, que atuam sobre aproximadamente 30 resíduos de serina/treonina. As principais enzimas envolvidas nesse processo são CDK5, GSK-3, MARK e ERK2.

Por outro lado, fosfatases como PP2A, PP2B e PP2C são responsáveis pela desfosforilação desses resíduos, com o objetivo de evitar o desligamento da Tau dos microtúbulos ou de restabelecer essa ligação (DUAN *et al.*, 2012).

A hiperfosforilação da Tau resulta do desequilíbrio entre esses mecanismos, sendo influenciada por alterações nos genes que codificam a proteína, falhas nos processos de tradução, aumento da atividade de quinases, diminuição da atividade de fosfatases, inflamação e estresse oxidativo (KHAN *et al.*, 2020; DUAN *et al.*, 2012).

A formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteínas Tau hiperfosforiladas contribui para a patogênese da DA, uma vez que a perda de afinidade dessa proteína pelos microtúbulos compromete suas funções intrínsecas, como a transmissão sináptica, a montagem e estabilização dos microtúbulos, e o transporte axonal.

Essas alterações podem culminar na morte neuronal, levando à redução do número de sinapses e ao consequente desenvolvimento de prejuízo funcional (MONTEIRO *et al.*, 2023).

Além disso, as próprias fibrilas formadas pelos emaranhados neurofibrilares podem induzir a ativação da resposta imune celular e a geração de radicais livres, promovendo lesão ao tecido nervoso e comprometimento funcional (CHEN & YU, 2023).

Um estudo realizado com camundongos demonstrou que a presença de placas amiloides influencia o desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares (WILCOCK *et al.*, 2009).

Também foi observado que formas mais graves da Doença de Alzheimer ocorrem quando ambas as estruturas estão presentes no tecido nervoso. No entanto, os mecanismos que interligam essas duas hipóteses ainda não foram completamente elucidados (KANDEL, 2013).

Inflamação e radicais livres

A presença de placas amiloides e de emaranhados neurofibrilares, aliada a fatores genéticos, induz a ativação do sistema imunológico.

Inicialmente, a micróglia — células pertencentes ao sistema mononuclear fagocitário — tenta fagocitar esses resíduos de peptídeos A β e proteínas Tau hiperfosforiladas, com o objetivo de removê-los.

Além disso, essas células secretam diversas citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-18, que atuam recrutando mais células inflamatórias para o local.

Tal mecanismo é considerado protetor; no entanto, quando a remoção dessas estruturas se torna ineficaz, instala-se um quadro de inflamação crônica (KHAN *et al.*, 2020; MONTEIRO *et al.*, 2023).

Esse processo leva à produção excessiva de radicais livres pelas células inflamatórias, especialmente espécies reativas de oxigênio (ROS).

Tais moléculas interferem em diversos processos metabólicos essenciais para a viabilidade celular, como a atividade mitocondrial, a síntese proteica e a manutenção das espinhas dendríticas, ocasionando morte neuronal e diminuição de sinapses (KHAN *et al.*, 2020; MONTEIRO *et al.*, 2023).

Outros mecanismos que podem contribuir com a patologia

A depleção de neurotransmissores, infecções e perturbações da microbiota intestinal são fatores que aparentam estar relacionados ao desenvolvimento e/ou agravamento da DA.

A degradação do núcleo basal de Meynert e do locus ceruleus — regiões com alta densidade de neurônios colinérgicos — está associada ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, dificultando a remoção de placas amiloides e comprometendo as sinapses.

A diminuição de serotonina, decorrente de lesões nos núcleos da rafe no tronco encefálico, reduz a plasticidade sináptica, podendo afetar o aprendizado e a retenção de memória (KHAN *et al.*, 2020).

Além disso, alterações no metabolismo do glutamato podem causar excitotoxicidade, devido à despolarização persistente dos neurônios.

Evidências indicam que infecções por algumas classes de patógenos, como bactérias espiroquetas, estão associadas ao aumento da deposição de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares.

Por fim, a disbiose intestinal pode gerar substâncias que alcançam a corrente sanguínea e atravessam a barreira hematoencefálica, contribuindo para os mecanismos patogênicos citados anteriormente (KHAN *et al.*, 2020).

Fatores de risco para a doença de Alzheimer

Fatores genéticos e ambientais estão associados ao desenvolvimento da doença. Entre os

fatores genéticos, a presença de pelo menos um alelo do gene APOE $\epsilon 4$ é um dos principais elementos de predisposição à doença.

Esse gene codifica proteínas envolvidas na modulação da endocitose, mobilidade e fagocitose da micróglia (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Outros genes também considerados relevantes incluem aqueles que codificam a proteína precursora amiloide (APP) e as secretases presenilina 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2) (MONTEIRO *et al.*, 2023).

Entre os fatores ambientais, destacam-se a idade avançada, infecções, distúrbios do sono, diabetes mellitus tipo 2, dietas ricas em gordura, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, além de condições psiquiátricas como depressão e ansiedade (ZHENG; WANG, 2024).

TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Inibidores da colinesterase

Os inibidores da colinesterase são fármacos cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a ação da enzima acetilcolinesterase, aumentando o efeito neurotransmissor da acetilcolina.

O déficit colinérgico, levando ao comprometimento cognitivo, é um dos aspectos definidores da neurodegeneração na doença de Alzheimer (KRALL *et al.*, 1999).

O sucesso do tratamento está diretamente relacionado ao estágio da doença em que foi iniciado. Quanto maior o dano neuronal, menos benéficos serão os efeitos da terapia com inibidores da colinesterase.

Atualmente a donepezila, a galantamina e a rivastigmina são os fármacos aprovados pela Anvisa e pelo FDA (*Federal Drug Administration*) como drogas de escolha para o tratamento (KHAN *et al.*, 2020).

O Tacrine foi o primeiro fármaco aprovado para tratamento da DA, atuando como inibidor

da acetilcolinesterase, e demonstrou ganho cognitivo significativo em estudos realizados em pacientes com Alzheimer, em comparação ao placebo (FARLOW *et al.*, 1992).

Entretanto, devido à sua hepatotoxicidade e outros efeitos colaterais foi retirado do mercado americano desde 2012. Por outro lado, uma meta-análise com 13 estudos clínicos randomizados avaliando em 6 a 12 meses o uso de donezepila, galantamina e rivastigmina versus placebo em 3000 pacientes com DA demonstrou melhorias modestas na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer de 70 pontos - ADAS-Cog (BIRKS *et al.*, 2006).

A maioria dos pacientes com DA possuem indicação para o uso dos inibidores da colinesterase, constituindo o maior grupo beneficiado com essa classe medicamentosa.

Também é sugerido o uso em pacientes com demência por corpos de Lewy, mostrando melhora sintomática semelhante aos pacientes com Alzheimer.

Apesar de carente de estudos clínicos que sustentem o uso em outros tipos de demência, muitos especialistas sugerem ser razoável o uso dos inibidores da colinesterase na demência vascular e na demência da doença de Parkinson (ERKINJUNTTI *et al.*, 2002).

Memantina

A memantina, um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), é amplamente utilizada no tratamento farmacológico da DA, especialmente em seus estágios moderado a grave.

Seu mecanismo de ação baseia-se na modulação da excitotoxicidade mediada pelo glutamato, um processo patológico associado à disfunção neuronal progressiva característica da doença.

Ao atuar como bloqueador de canal aberto com dissociação rápida, a memantina age seletivamente nos receptores NMDA extrassinápticos, reduzindo a entrada excessiva de cálcio nas células sem comprometer a neurotransmissão fisiológica, o que contribui para seu bom perfil de segurança (MCSHANE *et al.*, 2019; SINGH & KUMAR, 2024).

Aprovada para uso na DA moderada a grave, a memantina é frequentemente prescrita em combinação com AChEI, estratégia que tem se mostrado mais eficaz do que o uso isolado de qualquer um dos fármacos.

Estudos demonstram que, nesse grupo de pacientes, a memantina proporciona benefícios modestos, porém estatisticamente significativos, na cognição, nas atividades da vida diária (AVDs), nos sintomas comportamentais e na avaliação funcional global (MATSUNAGA, KISHI & IWATA, 2015).

Em contraste, sua eficácia na DA leve permanece duvidosa, não havendo evidência robusta de benefício clínico (QASEEM *et al.*, 2008).

Em outros tipos de demência, como a demência vascular, a demência da doença de Parkinson (DDP) e a demência por corpos de Lewy (DCL), resultados preliminares sugerem pequenas melhorias cognitivas e funcionais, embora a qualidade das evidências varie de moderada a baixa.

Já em casos de demência frontotemporal (DFT) e demência relacionada à AIDS, os dados são escassos ou inconsistentes, e os estudos não demonstraram vantagens significativas em relação ao placebo (MCSHANE *et al.*, 2019).

Apesar de bem tolerada e associada a menores taxas de agitação, a memantina não modifica o curso da DA, oferecendo apenas alívio sintomático de curto prazo.

Isso ressalta uma limitação importante das abordagens terapêuticas atuais, centradas na a-

ção sobre um único sistema neurotransmissor, frente à complexidade multifatorial da doença (QASEEM *et al.*, 2008; FDA, 2010).

Nesse cenário, pesquisadores têm desenvolvido moléculas híbridas que combinam a memantina com agentes neuroprotetores ou com inibidores da colinesterase, visando criar ligantes de múltiplos alvos (MTDLs).

Híbridos como galantamina-memantina, galantamina-donepezila e composições com antioxidantes (como ácido ferúlico e ácido lipóico) ou moduladores dos canais hP2X7 têm mostrado resultados promissores em estudos iniciais, tanto em eficácia quanto em potencial neuroprotetor (MAROTTA *et al.*, 2020; TAKAHASHIITO *et al.*, 2017).

No entanto, ainda são necessários ensaios clínicos de longa duração e com maior robustez metodológica para avaliar a segurança e eficácia dessas novas abordagens.

Também é essencial investigar se os benefícios observados com a memantina na DA moderada a grave persistem além de seis meses de tratamento, ampliando a compreensão sobre seu real impacto clínico em longo prazo (MC SHANE *et al.*, 2019; SINGH; KUMAR, 2024).

Terapias direcionadas a amiloides – medicamentos liberados pela ANVISA

Nos últimos anos, novas terapias modificadoras da doença têm sido desenvolvidas com base na hipótese da cascata amiloide, a qual considera a deposição de β -amiloide como um dos eventos iniciais da fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA).

Diferentemente dos fármacos sintomáticos tradicionais, como os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina, esses agentes buscam interferir diretamente no acúmulo de placas amiloides, com potencial para alterar a progressão clínica da doença (DYCK *et al.*, 2023; MINTUN *et al.*, 2023).

Entre essas terapias emergentes, destacam-se os anticorpos monoclonais anti- β -amiloide. Atualmente, dois medicamentos se sobressaem: o lecanemabe e o donanemabe.

O primeiro já foi aprovado em países como os Estados Unidos e o Japão, mas ainda não possui registro ativo no Brasil. Já o segundo, o donanemabe foi recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2025), tornando-se o primeiro anticorpo monoclonal contra o Alzheimer disponível no país.

O lecanemabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga a protofibrilas solúveis e insolúveis de β -amiloide. Seu principal ensaio clínico, o CLARITY-AD, incluiu 1.795 pacientes com Alzheimer em fase inicial, todos com positividade para β -amiloide.

O estudo demonstrou redução de aproximadamente 27% na progressão clínica em comparação ao placebo, além de melhora em escalas cognitivas e funcionais, e significativa diminuição da carga amiloide cerebral.

Apesar desses resultados, o impacto clínico absoluto foi modesto. Em relação à segurança, houve ocorrência relevante de ARIA (anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide), incluindo edema cerebral e micro-hemorragias, sobretudo em portadores do alelo APOE $\epsilon 4$ em homozigose (DYCK *et al.*, 2023).

O donanemabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal que se liga a uma forma modificada do β -amiloide, o piroglutamato-A β , predominante em placas maduras.

O estudo pivotal TRAILBLAZER-ALZ 2 avaliou pacientes com Alzheimer sintomático inicial, com deposição confirmada de β -amiloide e carga de proteína tau baixa a moderada.

Os resultados mostraram redução significativa na taxa de declínio cognitivo e funcional, com maior benefício nos indivíduos com menor carga de tau.

Assim como no lecanemabe, os principais eventos adversos foram anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide - edema e hemorragia -, especialmente em portadores do alelo APOE ϵ 4 (MINTUN *et al.*, 2023).

Em abril de 2025, a ANVISA aprovou o donanemabe, para o tratamento da Doença de Alzheimer em fase inicial, em pacientes com comprovação de deposição amiloide e carga de tau baixa a moderada.

O esquema posológico definido inclui infusões intravenosas a cada quatro semanas, em dose de 700 mg nas três primeiras administrações, seguidas de 1.400 mg.

A aprovação representa um marco no tratamento da doença no Brasil, mas seu uso requer infraestrutura diagnóstica avançada e acompanhamento rigoroso, devido ao risco de eventos adversos (ANVISA, 2025).

Apesar do avanço, os benefícios absolutos observados nos ensaios clínicos ainda são limitados, e apenas uma parcela restrita de pacientes com diagnóstico confirmado por biomarcadores é elegível para essas terapias.

A incorporação do donanemabe inaugura a era das terapias modificadoras de doença no Brasil para DA. O lecanemabe permanece como alternativa promissora, porém ainda sem aprovação regulatória no país (DYCK *et al.*, 2023; MINTUN *et al.*, 2023).

Antioxidantes

O estresse oxidativo na DA consiste na produção excessiva de radicais livres, como espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, resultando em lesão celular e influenciando a integridade hematoencefálica e a neuroinflamação (AHMAD *et al.*, 2024).

Esses metabólitos são um subproduto da respiração celular e prejudicam, principalmente, o DNA mitocondrial (mtDNA), o qual não é protegido por histonas e sofre mutações em uma taxa mais elevada.

Tal dano frequente ao mtDNA prejudica gravemente a função dos neurônios pós-mitóticos, e o reparo disfuncional do DNA contribui ainda mais para a progressão dessa patologia (IONESCU-TUCKER & COTMAN, 2021).

Os antioxidantes podem reduzir efetivamente a taxa de estresse oxidativo, mesmo em concentrações moderadas e, com base em seu mecanismo de ação, podem ser classificados em duas categorias.

Os antioxidantes primários são responsáveis por eliminar os radicais livres e inibir a reação em cadeia que resulta no estresse oxidativo.

Já os antioxidantes secundários sofrem oxidação para decompor os hidroperóxidos em formas estáveis, exibindo assim um efeito regenerativo e sinérgico com os antioxidantes primários (VELAGAPUDI *et al.*, 2018; PRITAM *et al.*, 2022).

Estudos sugerem que a suplementação de vitamina D em idosos com deficiência dessa substância pode estar associada à redução do risco de desenvolver a doença de Alzheimer, além de promover melhorias na saúde óssea (quando associada ao cálcio) e possuir poucos efeitos adversos (LITTLEJOHNS *et al.*, 2014; BUDSON *et al.*, 2017).

Ademais, evidências indicam que a associação de vitamina D com memantina, por 6 meses, em pacientes com Doença de Alzheimer, resulta em um ganho cognitivo relevante no Mini-Exame do Estado Mental (ANNWEILER *et al.*, 2012; KOUBA *et al.*, 2023).

As vitaminas C (ascorbato) e E (tocoferol) parecem desempenhar suas funções de modo sinérgico na redução do estresse oxidativo da Doença de Alzheimer e na prevenção da disfunção da proteína Tau hiperfosforilada.

A vitamina E consiste no principal antioxidante da membrana celular, ao prevenir a peroxidação lipídica e, para ser regenerada, necessita dos elétrons doados pela vitamina C, a qual atua como cofator enzimático e participa do

metabolismo iônico de minerais (MOURA *et al.*, 2021).

A curcumina é um polifenol que inibe enzimas como a lipoxigenase e a ciclooxigenase 2, responsáveis pela síntese de leucotrienos pró-inflamatórios, prostaglandinas e tromboxanos (PRITAM *et al.*, 2022).

Na DA, a curcumina aumenta a produção da citocina anti-inflamatória IL-4 e reduz os níveis de Tau A β in vivo, e sua eficácia tem sido destacada em termos de redução da morte neuronal (CAZARIM *et al.*, 2016).

Há uma interação sinérgica entre curcumina e piperina, promovendo um aumento de até 2000% na biodisponibilidade em comparação à administração da curcumina de forma isolada (MOURA *et al.*, 2021).

O resveratrol é um polifenol naturalmente encontrado em certas espécies de plantas, como uvas, amendoins e pistache, constituído por uma estrutura 3,5,4'-tri-hidroxi-trans-estilbeno (KOTHAWADE *et al.*, 2023).

Trata-se de um ativador da sirtuína-1 (SIRT1), que estimula a biogênese mitocondrial e regula a autofagia, compensando mecanismos deficientes em doenças neurodegenerativas e proporcionando um efeito anti-inflamatório e neuroprotetor (LIU *et al.*, 2025).

Benefícios adicionais incluem o aumento da neurogênese, a interrupção da degeneração hipocampal e a diminuição da toxicidade e do acúmulo de peptídeos A β no hipocampo de pacientes com Doença de Alzheimer (KOTHAWADE *et al.*, 2023).

Já a melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um agonista dos receptores MT1 e MT2 que contribui para o efeito antioxidante direcionado às mitocôndrias, regulando a eliminação de radicais livres e inibindo a oxidação de biomoléculas.

Seu mecanismo de ação envolve a indução da desintoxicação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, a estimulação de enzimas an-

tioxidantes, a supressão de enzimas pró-oxidantes e a diminuição dos mecanismos apoptóticos (REITER *et al.*, 2016; ROSA *et al.*, 2022).

O tratamento farmacológico continua sendo um desafio para o manejo desta doença, e compostos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes são estratégias terapêuticas promissoras (KOUBA *et al.*, 2023).

As terapias emergentes que visam o estresse oxidativo variam em sua capacidade de melhorar a cognição e reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio e devem ser usados em associação à dieta e ao exercício físico para que seus benefícios sejam potencializados (IONESCU-TUCKER & COTMAN, 2021).

Novos estudos randomizados e controlados são necessários para melhorar o entendimento acerca dos mecanismos de atuação dos fármacos antioxidantes e de seus efeitos clínicos.

TERAPIA SINTOMÁTICA DOS DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS E PSICOLÓGICOS

Além dos sinais demenciais centrais do Alzheimer, como declínio cognitivo e funcional, com a evolução do quadro neurodegenerativo, os indivíduos passam a apresentar distúrbios psiquiátricos.

Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) fazem parte da evolução do quadro e aproximadamente 90% dos pacientes diagnosticados com demência irão desenvolvê-los ao longo do tempo.

Os sintomas mais comuns são: apatia, ansiedade, periambulismo, distúrbios de humor, alucinações, distúrbios do sono, irritabilidade e agressividade (DOROSZKIEWICZ, 2022; DEVANAND, 2023).

O aparecimento de alguns desses sintomas, como agitação, agressão e psicose, está associado a piores desfechos durante o curso da doença, como declínio cognitivo mais rápido, pior

qualidade de vida de pacientes e cuidadores, maior mortalidade e internações precoces em instituições de longa permanência (DEVANAND, 2023).

Tendo em vista as repercussões dos distúrbios neuropsiquiátricos durante a doença de Alzheimer e sabendo que estes impactam o prognóstico e o manejo da demência, faz-se necessária a busca de terapias farmacológicas e não farmacológicas, com o intuito de proporcionar conforto e qualidade de vida ao paciente durante o tratamento (CLOAK *et al.*, 2020).

A primeira linha de tratamento dos SCPD é a intervenção não farmacológica, composta por exercício físico, psicoterapia e abordagens psicoeducacionais (DOROSZKIEWICZ, 2022).

A abordagem farmacológica torna-se necessária diante da falha das medidas não farmacológicas ou quando o comportamento do paciente representa risco à segurança dele próprio ou do cuidador (DOROSZKIEWICZ, 2022; IMBIMBO, 2025).

A principal classe farmacológica envolvida no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos são os antipsicóticos atípicos.

Dentre eles, destaca-se o Brexpiprazol, fármaco mais recente da classe, empregado no tratamento da agitação na doença de Alzheimer.

Atuando como agonista parcial dos receptores 5-HT (serotonina) e D2/D3 (dopamina) no sistema nervoso central, o Brexpiprazol reduz a excitabilidade neuronal e, consequentemente, promove melhora do humor.

É considerado atualmente a medicação com perfil mais favorável para esses pacientes, devido à eficácia com reduções significativas nos escores de agitação, associada a menores efeitos colaterais quando comparado a outros fármacos da mesma classe (VARADHARAJAN, 2023; DEVANAND, 2023; IMBIMBO, 2025).

Além dele, antipsicóticos atípicos também são empregados no manejo da agitação e da psicose, como Risperidona, Olanzapina, Quetiapina e Aripiprazol.

Apesar de apresentarem eficácia modesta no controle dos sintomas, Risperidona e Aripiprazol mostram leve superioridade em relação à Olanzapina e à Quetiapina.

Os efeitos adversos dessas drogas incluem sintomas extrapiramidais, cefaleia, insônia, sonolência, tontura e infecção do trato urinário.

Podem ainda provocar alterações metabólicas, como dislipidemia, ganho de peso e prejuízo no metabolismo da glicose, além de piora da deterioração cognitiva.

O uso de antipsicóticos atípicos deve ser cauteloso; as diretrizes recomendam a menor dose eficaz possível e monitoramento contínuo, avaliando periodicamente os efeitos adversos motores (IMBIMBO, 2025; CLOAK & GERLACH, 2020; ZHANG, 2024).

O humor deprimido, a apatia, a ansiedade e o retraimento social são os sintomas afetivos mais comuns e, quando associados à agitação e à agressividade, dificultam o manejo clínico.

Nessas situações, indica-se o uso de medicamentos para controle dos sintomas comportamentais e psicológicos (GERLACH & KALES, 2020).

Os antidepressivos são frequentemente a primeira escolha, devido à baixa carga de efeitos colaterais (DOROSZKIEWICZ, 2022). Entre as classes estudadas, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como Escitalopram, Sertralina e Citalopram, podem reduzir de forma modesta a agitação, a agressividade e outros sintomas (IMBIMBO 2025; CLOAK *et al.*, 2020).

O Citalopram demonstrou melhora da agitação e da qualidade de vida dos cuidadores. Entretanto pode causar prolongamento do intervalo QT (aproximadamente +18 ms) e declínio

cognitivo abrupto quando administrado em doses elevadas.

Por isso, recomenda-se iniciar com 10 mg e não exceder 20 mg. (IMBIMBO 2025; CLOAK *et al.*, 2020). Já a Sertralina mostrou impacto positivo na agressividade e agitação, com maior segurança cardiovascular que o Citalopram. Por isso, recomenda-se iniciar com 25mg e aumentar gradualmente conforme a tolerância (DOROSZKIEWICZ, 2022).

Para agitação aguda, a trazodona apresentou efeito benéfico na redução da irritabilidade devido à sua ação sedativa. A Mirtazapina é utilizada na prática clínica para distúrbios do sono e falta de apetite, mas o estudo SYMBAD não demonstrou impacto significativo na agitação (DOROSZKIEWICZ, 2022).

Entre os medicamentos utilizados, é fundamental monitorar repercussões tanto sobre a doença de base quanto em outros sistemas, avaliando periodicamente o intervalo QTc, a presença de hiponatremia e a sonolência excessiva.

A terapia dos sintomas neuropsiquiátricos mostra-se eficaz no alívio dos sintomas; para otimizar os resultados e garantir segurança, recomenda-se iniciar com doses baixas e reavaliar periodicamente eficácia e tolerabilidade (IMBIMBO, 2025; CLOAK *et al.*, 2020).

Além de agitação e agressividade, a apatia é um sintoma psiquiátrico de alta prevalência na doença de Alzheimer, frequentemente negligenciado, apesar de poder surgir ainda na fase prodrômica (DYCK, 2021).

Esse quadro está associado à redução da qualidade de vida do paciente e do cuidador, além de se correlacionar significativamente com maior gravidade da demência. O impacto da apatia no cotidiano contribui para a institucionalização precoce de pacientes com DA (DYCK, 2021).

O tratamento da apatia representa, portanto, um objetivo relevante no manejo desses indivíduos. Embora as terapias não farmacológicas

sejam geralmente priorizadas, sua eficácia para esse sintoma específico é limitada (LEE, 2022).

Nesse contexto, o Metilfenidato tem sido investigado como opção terapêutica. Estudos em fase II, utilizando escores específicos de avaliação, demonstraram melhora significativa da apatia em pacientes que receberam 20 mg da medicação por seis meses.

Entretanto, o benefício observado foi restrito à apatia, sem efeito relevante sobre outros sintomas psiquiátricos associados à evolução da doença (CLARK, 2023).

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Além do tratamento farmacológico, o manejo para a DA pode ser realizado por alternativas não farmacológicas.

Tais possibilidades funcionam como uma opção adjuvante no processo de evolução da doença somada à terapia medicamentosa. As terapias não farmacológicas apresentam influências positivas no manejo de pacientes com patologias demenciais, por melhorar o bem-estar e adiar a progressão de prejuízos cognitivos (RICKEN *et al.*, 2025).

Estimulação cognitiva

As intervenções abrangem uma multidisciplinaridade com individualização do manejo do paciente, adaptando-se aos sinais e sintomas de evolução da DA.

Assim sendo, são utilizadas terapias de reabilitação com fisioterapia, psicologia e outras áreas que abordem o exercício de estímulos cerebrais.

Essas alternativas não farmacológicas atuam também no quadro psicológico advindo do Alzheimer, na tentativa de zelar pelo bem-estar da saúde mental (PAULA *et al.*, 2024).

Dentre as opções, evidências apontam a influência positiva da arteterapia, mediante o uso de variadas formas de arte com o objetivo de

realizar estímulos cognitivos e funcionais (RODRIGUES *et al.*, 2023).

Sendo um exemplo dessa prática, a musicoterapia mostrou significativa evocação de lembranças musicais vivenciadas, praticada tanto pela audição ou até por cantar a música (PESOA *et al.*, 2023).

Atividade física

A prática de atividade física também é uma opção viável como manejo da DA, por meio de mecanismos que atuam reduzindo substâncias pró-inflamatórias e alterações de fluxo cerebral, atuando na neuroplasticidade.

Tais efeitos têm impactos desde o treinamento de habilidades motoras e cognitivas, como exercício de memória e atenção. Somado a isso, também podem estimular a interação social do paciente acometido (ALESSANDRETTI *et al.*, 2024).

Reabilitação neuropsicológica

A reabilitação cognitiva e a estimulação neuropsicológica também possuem um efeito positivo na promoção de qualidade de vida aos pacientes com diagnóstico de DA.

Essas terapias podem ser utilizadas tanto em fases iniciais como em fases mais tardias, na tentativa de amenizar ou postergar o processo fisiopatológico do Alzheimer.

As atividades diárias como vestir uma roupa ou organizar objetos, têm a capacidade de evocar experiências e exercitar a memória, auxiliando na reabilitação.

Estudos já indicam que essas terapias em conjunto podem aumentar a atividade cerebral, estimulando a plasticidade neural.

Ainda que não tenham a característica de interromper a evolução do quadro da doença, atuam na tentativa de amenizar os prejuízos cognitivos e psicológicos (SILVA *et al.*, 2019).

Suporte e orientação para cuidadores e familiares

O suporte e a orientação aos cuidadores e familiares de pessoas com DA complementam o tratamento farmacológico, pois melhora a qualidade de vida de todos os envolvidos no ciclo social do paciente.

Tal medida é necessária, já que o declínio progressivo das funções cognitivas e motoras do paciente possui efeitos graves no doente e em sua família (SILVA *et al.*, 2023).

Isso exige grande maleabilidade dos parentes para se adaptar às constantes mudanças, o que pode acarretar grande sobrecarga emocional e psicológica ao cuidador (APRAHAMIAN & BRUCKI, 2024).

Somado à sobrecarga, os cuidadores têm maior chance de adquirir problemas de saúde decorrentes do estresse, como cefaleia, fadiga crônica, ansiedade, depressão, insônia, abuso de substâncias, doenças cardiovasculares e artrite reumatoide (BUDSON & SOLOMON, 2017).

Por outro lado, a qualidade de vida do idoso com DA depende das pessoas que estão na sua convivência, pois o desempenho diário delas é o aspecto mais importante para a evolução do paciente (BUDSON & SOLOMON, 2017).

Algumas abordagens disponíveis para o acolhimento dos cuidadores são Grupos de Apoio e Intervenções Psicoeducativas (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024), orientação e treinamento individualizado (BRASIL, 1999) e aconselhamento/terapia.

Não somente as abordagens de acolhimento, como também orientações de como gerenciar os comportamentos para o paciente, auxiliam o cuidador para gerar um ambiente familiar e seguro, evitando confrontos.

Em conjunto com a estratégia anterior, é importante que os profissionais de saúde sempre os oriente a manter o autocuidado, tendo uma escuta ativa de seus dilemas e demandas,

para que possa estimular o cuidado com sua saúde física e emocional, por meio de consultas médicas, psicológicas e atividades físicas.

Além disso, é importante alertar que a família tenha um planejamento financeiro e legal diante do quadro clínico, discutindo a possibilidade de transferência para instituições de longa permanência em estágios avançados da doença (BUDSON & SOLOMON, 2017).

Orientações nutricionais e hábitos de vida saudáveis

A instituição de hábitos alimentares saudáveis contribui significativamente desde a prevenção até o manejo da DA (SPIGEL, 2019).

Alguns padrões dietéticos estão associados à redução da incidência da doença, como, por exemplo, a dieta MIND (intervenção da dieta mediterrânea - DASH para doença neurodegenerativa).

Um dos grandes destaques para a diminuição da velocidade do declínio cognitivo é a dieta mediterrânea, cujo consumo de alimentos é rico em azeite, peixe, nozes, frutas, vegetais, associado a um consumo moderado de vinho e baixo de laticínios e carne vermelha, possuindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios ou metabólicos (CAIXETA *et al.*, 2012).

Além dessas dietas, alguns nutrientes e compostos bioativos específicos influenciam processos metabólicos, celulares e genômicos relacionados à DA.

As evidências destacam as vitaminas do complexo B, pois a sua suplementação ao longo da vida reduz impactos do polimorfismos na síntese e reparo do DNA.

Outras vitaminas citadas são a C, a D e a E, por suas propriedades antioxidantes. Elementos como Zinco, Selênio e Ômega-3 também são destacados, sendo os dois últimos responsáveis por atenuar o estresse oxidativo.

Em contrapartida, existem fatores dietéticos negativos, cujos alimentos devem ser evitados,

seguem alguns exemplos: carboidratos refinados, gorduras saturadas e transaturadas e alimentos com alto índice de colesterol (SPIGEL, 2019).

Em sintonia com a aquisição de hábitos alimentares saudáveis, é importante que o indivíduo possua a prática regular de atividade física, principalmente a aeróbica, desde a meia-idade, para diminuir o risco de desenvolver a DA em aproximadamente 45% (CAIXETA *et al.*, 2012), além de proteger contra o declínio cognitivo.

Diante disso, os benefícios da atividade física para pacientes com DA são inúmeros, como: aumento de autonomia, recuperação de capacidades funcionais, reconstrução de laços afetivos e sociais, melhora nos parâmetros físicos, neuromotores e cognitivos (SILVA *et al.*, 2023).

Em conjunto com os hábitos supracitados, a estimulação cognitiva, por meio de atividades intelectuais, é indispensável, em virtude de retardar o declínio cognitivo, preservando as funções por um maior período de tempo.

Alguns exemplos dessas atividades são: a leitura de jornais e livros, assistir TV, jogar cartas, palavras cruzadas e tocar instrumentos musicais, segundo as Sociedades Brasileiras de Geriatria e Gerontologia, Academia Brasileira de Neurologia e Medicina de Família e Comunidade (2011).

Por outro lado, a falta de atividade social é um fator de risco para a DA, sendo extremamente importante incentivar o paciente a manter interações sociais, com preferência de pequenos grupos de pessoas, além, claro, da rede familiar (BUDSON & SOLOMON, 2017).

A rede familiar, inclusive, deve adaptar o ambiente familiar, removendo itens perigosos e adaptando os cômodos para as necessidades e proteção do paciente (KUMAR *et al.*, 2024).

Em suma, algumas abordagens como o manejo comportamental e o programa de educação para cuidadores têm ganhos duradouros.

É importante destacar que quando as abordagens não farmacológicas não forem suficientemente satisfatórias no gerenciamento dos comportamentos danosos do paciente, é importante considerar uma abordagem multimodal, que pode incluir o uso de medicações (CAIXETA *et al.*, 2012).

PERSPECTIVAS DE PESQUISA E TRATAMENTOS EMERGENTES

Tendo em vista o desafio que é enfrentar a DA, que ainda não possui terapêutica definitiva em um mundo com cada vez mais idosos, é importante demonstrar as atuais perspectivas de pesquisa e tratamentos emergentes para o combate dessa patologia que afeta milhões de pessoas.

Em um estudo recente realizado por Shvetcov *et al.* (2025), foi observado que indivíduos portadores do alelo APOE $\epsilon 4$, tradicionalmente associado ao risco aumentado para Alzheimer, também pode ser encontrado em outras doenças neurodegenerativas, como Parkinson, demência frontotemporal (FTD), esclerose lateral amiotrófica (ALS) e indivíduos sem comprometimento cognitivo.

Isso porque esse alelo está associado a uma assinatura proteômica pró-inflamatória comum no líquido cefalorraquidiano (LCR), plasma e córtex pré-frontal dorsolateral, ALS e indivíduos sem comprometimento cognitivo.

Tal achado é importante, pois serve para o desenvolvimento de biomarcadores que podem ajudar a estratificar riscos e auxiliar em terapêuticas personalizadas, além de ajudar no estudo da interação gene-ambiente para verificar a probabilidade de se ter a doença (SHVETCOV *et al.*, 2025).

Em outro artigo, demonstra-se que a deficiência de lítio endógeno no cérebro pode representar um evento precoce na fisiopatologia da DA.

Isso porque pode estar associada à deposição de beta-amiloide, hiperfosforilação da proteína Tau, ativação microglial pró-inflamatória, perda de sinapses e desmielinização.

Tais alterações foram observadas em modelos murinos submetidos à dieta pobre em lítio, que também apresentaram comprometimento cognitivo progressivo.

A suplementação com orotato de lítio — um sal orgânico com baixa afinidade por agregados amiloides — mostrou-se eficaz na reversão desses danos estruturais e funcionais, restaurando a memória e reduzindo os marcadores patológicos da DA.

Esses achados podem sugerir um papel fisiológico essencial do lítio na manutenção da homeostase cerebral e apontam para seu potencial terapêutico na prevenção e tratamento da DA, carecendo de estudos clínicos randomizados com controles (ARON *et al.*, 2025).

O estudo de Hou *et al.* (2025) demonstrou que peptídeos curtos do tipo D-enantiomérico, como o D TLKIVWC, são capazes de desagregar fibrilas da proteína Tau extraídas de cérebros de indivíduos com DA, sem a necessidade de energia externa ou enzimas.

O mecanismo de ação proposto baseia-se na capacidade desses peptídeos de se autoassociarem a fibrilas artificiais com torção direita, denominadas “*mock-amyloid fibrils*”, as quais se acoplam às fibrilas patológicas de Tau, que apresentam torção esquerda.

Essa interação induz um estresse estrutural entre as torções opostas, culminando na fragmentação das fibrilas de Tau.

É importante ressaltar que os fragmentos resultantes tornam-se incapazes de semear novas agregações, o que representa uma estratégia eficaz na interrupção da propagação patológica.

Tais achados fornecem uma base conceitual inovadora para o desenvolvimento de terapias seletivas e energeticamente eficientes voltadas ao tratamento de doenças neurodegenerativas associadas ao acúmulo de proteínas mal conformadas, como a DA.

Além disso, abrem novas perspectivas para o uso racional de peptídeos sintéticos como agentes moduladores da estabilidade de agregados proteicos no sistema nervoso central (HOU *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A DA é indubitavelmente uma questão de saúde pública de extrema importância. Afinal, por ser uma doença que se manifesta a partir do sombrio e irreversível declínio das funções neurológicas em nível global, entende-se que os seus impactos socioeconômicos são devastadores por sua própria natureza.

As relações sociais e afetivas do paciente que sofre de DA são amplamente comprometidas, pois as alterações de comportamento e a perda gradual da capacidade de reter memórias mudam completamente a dinâmica das relações.

Devido às mesmas razões supracitadas, com o destaque para o declínio das funções executivas, o paciente com Alzheimer torna-se gradualmente incapaz de desenvolver suas atividades no trabalho.

Logo, a queda no desempenho e a dificuldade cada vez maior em se realizar tarefas cada vez mais simples emergem como uma fonte de importante sofrimento psíquico e de angústia.

Desse modo percebe-se que compreender a fisiopatologia da DA é apenas um passo para o entendimento do fenômeno como um todo, uma vez que o acúmulo de placas amiloides, os emaranhados neurofibrilares, a inflamação crônica, os fatores genéticos atrelados e a redução das

sinapses colinérgicas centrais são as mais prováveis alterações responsáveis pela síndrome clínica.

A partir disso, podemos entender o direcionamento do tratamento sintomático clássico da DA, que envolve a inibição da colinesterase no sistema nervoso central e a modulação da toxicidade celular excitatória do glutamato, preservando as sinapses restantes.

Na vanguarda do tratamento da doença, a eliminação da carga amiloide por meio de anticorpos monoclonais e a redução da inflamação crônica e do estresse oxidativo representam uma nova abordagem do tratamento da DA para além do sintomático, visto que explora também suas causas fundamentais estabelecidas pela literatura atual.

Mesmo com a existência de promissores estudos a respeito de medicamentos em desenvolvimento e de novas terapias em curso, sabe-se que o tratamento não farmacológico desempenha um papel fundamental na melhora da qualidade de vida do paciente com Alzheimer.

Tal modalidade se insere como adjuvante ao tratamento farmacológico tradicional, e procura ajudar o indivíduo a manter a sua dignidade mesmo diante da nova norma estabelecida pela sua condição demencial.

Ou seja, a reabilitação neuropsicológica, a melhora nos hábitos de vida associada à atividade física e à alimentação equilibrada, e a estimulação cognitiva constante são imprescindíveis para o manejo integral do paciente.

Portanto, ao entender que a DA é uma condição complexa e associada a diversos fatores, percebe-se que o desenvolvimento de novos estudos sobre os promissores medicamentos reforça ainda mais o papel crucial das terapias não-medicamentosas.

Afinal, no tratamento da DA, a manutenção da qualidade de vida e da dignidade humana do paciente emerge como uma necessidade de natureza inalienável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESSANDRETTI, M. *et al.* Impacto do exercício físico na qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Health and Biological Science*, v. 1, n. 2, e54, 2024.
- AHMAD, S. *et al.* Association of oxidative stress and inflammatory metabolites with Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 16, n. 1, 171, 2024. doi: 10.1186/s13195-024-01542-4.
- ANNWEILER, C. *et al.* Effectiveness of the combination of Memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, v. 25, p. 121–127, 2012. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Kisunla (donanemabe) – novo registro. Brasília, DF, 22 abr. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/kisunla-donanemabe-novo-registro>. Acesso em: 20/05/2025.
- APRAHAMIAN, I.; BRUCKI, S.M.D. Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2024.
- ARON, L. *et al.* Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. *Nature*, v. 621, p. 1–10, 2025. doi: 10.1038/s41586-025-09335-x.
- BIRKS, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, CD005593, 2006. doi: 10.1002/14651858.CD005593.
- BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, v. 25, n. 24, 5789, 2020. doi: 10.3390/molecules25245789.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE; MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL. Portaria Interministerial n.º 5.153, de 7 de abril de 1999. Institui o Programa Nacional de Cuidadores de Idosos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 abr. 1999. Disponível em: https://www.mds.gov.br/webarquivos/assistencia_social/caderno_PSB_idoso_pcd_1.pdf. Acesso em: 20/05/2025.
- BUDSON, A.E. Perda da memória, doença de Alzheimer e demência. 2. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017. E-book.
- BUDSON, A.E.; SOLOMON, P.R. Perda da memória, doença de Alzheimer e demência: guia prático para clínicos. 2. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.
- CAIXETA, L.; PASQUALOTTO, A.C.; SCHWARZBOLD, A. Doença de Alzheimer. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- CAZARIM, M.S.; MORIGUTI, J.C.; OGUNJIMI, A.T. Perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. *São Paulo Medical Journal*, v. 134, n. 4, 2016. doi: 10.1590/1516-3180.2015.01980112.
- CHEN, Y.; YU, Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *Journal of Neuroinflammation*, v. 20, n. 1, p. 28–53, 2023. doi: 10.1186/s12974-023-02853-3.
- CLARK, E.D. *et al.* Effects of methylphenidate on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: evidence from the ADMET 2 study. *Alzheimer's & Dementia (N. Y.)*, v. 9, n. 3, e12403, 2023. doi: 10.1002/trc2.12403.
- CLOAK, N.; SCHOO, C.; AL KHALILI, Y. Behavioral and psychological symptoms in dementia. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2024.
- DA SILVA, M.R.; CARVALHO, L.R.B.; BARJUD, L.L.E. *et al.* Doença de Alzheimer: estratégias de cuidado diante das dificuldades ao portador e cuidador. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 4, p. 164–191, 2023. doi: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p164-191.
- DEVANAND, D.P. Management of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Current Opinion in Neurology*, v. 36, n. 5, p. 498–503, 2023. doi: 10.1097/WCO.0000000000001199.
- DOROSZKIEWICZ, J.; MROCZKO, B. New possibilities in the therapeutic approach to Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 16, 8902, 2022. doi: 10.3390/ijms23168902.
- DUAN, Y. *et al.* Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: focusing on tau-mediated neurodegeneration. *Translational Neurodegeneration*, v. 1, n. 1, 24, 2012. doi: 10.1186/2047-9158-1-24.

- ERKINJUNTTI, T. *et al.* Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*, v. 359, n. 9314, p. 1283–1290, 2002. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08267-3.
- FARLOW, M. *et al.* A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA*, v. 268, n. 18, p. 2523–2529, 1992.
- FERRARI, C.; SORBI, S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiological Reviews*, v. 101, n. 3, p. 1047–1081, 2021. doi: 10.1152/physrev.00015.2020.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Namenda: FDA drug label. [Internet]. 2010. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov>. Acesso em: 1 ago. 2025.
- GERLACH, L.B.; KALES, H. C. Pharmacological management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Current Treatment Options in Psychiatry*, v. 7, n. 4, p. 489–507, 2020. doi: 10.1007/s40501-020-00233-9.
- HOU, K. *et al.* How short peptides disassemble tau fibrils in Alzheimer's disease. *Nature*, v. 625, p. 111–119, 2025. doi: 10.1038/s41586-025-09244-z.
- IMBIMBO, C. *et al.* Emerging pharmacological approaches for psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, v. 39, n. 2, p. 143–160, 2025. doi: 10.1007/s40263-024-01133-9.
- IONESCU-TUCKER, A.; COTMAN, C.W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 107, p. 86–95, 2021. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014.
- KANDEL, E.R. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 11, 2020. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- KNOPMAN, D.S. *et al.* Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 7, n. 1, 33, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- KOCH, G.; SPAMPINATO, D. Alzheimer disease and neuroplasticity. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 184, p. 473–479, 2022. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00037-3.
- KOTHAWADE, S. M.; BUTTAR, H. S.; TULI, H. S. *et al.* Therapeutic potential of flavonoids in the management of obesity-induced Alzheimer's disease: an overview of preclinical and clinical studies. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 396, p. 2813–2830, 2023. doi: 10.1007/s00210-023-02529-y.
- KOUBA, B.R.; CAMARGO, A.; RODRIGUES, A.L.S. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: potential beneficial effects of vitamin D. *Metabolic Brain Disease*, v. 38, p. 819–829, 2023. doi: 10.1007/s11011-023-01188-5.
- KRALL, W. J.; SRAMEK, J. J.; CUTLER, N. R. Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 33, n. 4, p. 441–450, 1999. doi: 10.1345/aph.18211.
- KUMAR, A.; SIDHU, J.; LUI, F.; TSAO, J.W. Doença de Alzheimer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- LEE, C.W. *et al.* Efficacy of methylphenidate for the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 239, n. 12, p. 3743–3753, 2022. doi: 10.1007/s00213-022-06261-y.
- LICHTENTHALER, S.F. Alpha-secretase in Alzheimer's disease: molecular identity, regulation and therapeutic potential. *Journal of Neurochemistry*, v. 116, n. 1, p. 10–21, 2010. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07081.x.
- LIU, X. *et al.* Resveratrol attenuates CSF markers of neurodegeneration and neuroinflammation in individuals with Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 11, 5044, 2025. doi: 10.3390/ijms26115044.
- LITTLEJOHNS, T.J. *et al.* Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, v. 83, p. 920–928, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755.
- MAROTTA, G. *et al.* Memantine derivatives as multitarget agents in Alzheimer's disease. *Molecules*, v. 25, n. 17, 4005, 2020. doi: 10.3390/molecules25174005.
- MATSUNAGA, S.; KISHI, T.; IWATA, N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 10, n. 4, e0123289, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0123289.

MCSHANE, R. *et al.* Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2019, n. 3, CD003154, 2019. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.

MINTUN, M.A. *et al.* Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA, v. 330, n. 7, p. 693–708, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.13239.

MONTEIRO, A.R. *et al.* Alzheimer's disease: insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. Biochemical Pharmacology, v. 211, 115522, 2023. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115522.

MOURA, R.M.B.L. Tratamentos da doença de Alzheimer: perspectivas e bioética. 1. ed. São Paulo: Bookfield, 2021.

MUELLER, C. *et al.* The prognosis of dementia with Lewy bodies. Lancet Neurology, v. 16, n. 5, p. 390–398, 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30074-1.

PAULA, T.C.S. *et al.* Terapia de estimulação cognitiva para doença de Alzheimer: revisão sistemática e meta-análise. Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia, v. 9, n. s.1, p. 167, 2024. doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.167.

PESSOA, J.R.M.P. *et al.* Benefícios da arteterapia no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer. Fisioterapia Brasil, v. 24, n. 5, 2023. doi: 10.33233/fb.v24i5.5559.

PORSTEINSSON, A.P. *et al.* Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, v. 8, n. 3, p. 371–386, 2021. doi: 10.14283/jpad.2021.39.

PRITAM, P. *et al.* Antioxidants in Alzheimer's disease: current therapeutic significance and future prospects. Biology (Basel), v. 11, n. 2, 212, 2022. doi: 10.3390/biology11020212.

QASEEM, A. *et al.* Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Annals of Internal Medicine, v. 148, n. 5, p. 370–378, 2008. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008.

REITER, R.J. *et al.* Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. Journal of Pineal Research, v. 61, n. 3, p. 253–278, 2016. doi: 10.1111/jpi.12360.

RICKEN, L.M. *et al.* Terapias não farmacológicas nas demências: uma revisão. Brazilian Journal of Health Review, v. 8, n. 1, e77276, 2025. doi: 10.34119/bjhrv8n1-282.

RODRIGUES, J.L.P. *et al.* Benefícios da arteterapia no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer. Fisioterapia Brasil, v. 24, n. 5, p. 741–750, 2023. doi: 10.33233/fb.v24i5.5559.

ROSA, M.M. *et al.* The promising role of natural products in Alzheimer's disease. Brain Disorders, v. 7, 100049, 2022. doi: 10.1016/j.dsrb.2022.100049.

SANAR. Donanemab aprovado pela Anvisa para Alzheimer: entenda o que muda no tratamento da doença. SanarMed, 2025. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/donanemab-aprovado-pela-anvisa-para-alzheimer>. Acesso em: 1 ago. 2025.

SCHELTS, P. Alzheimer's disease. Lancet, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

SHVETCOV, A. *et al.* APOE ε4 carriers share immune-related proteomic changes across neurodegenerative diseases. Nature Medicine, 2025. doi: 10.1038/s41591-025-03835-z.

SILVA, J.A. *et al.* Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 68, n. 3, p. 1–10, 2019. doi: 10.1590/0047-2085000000241.

SINGH, Y.P.; KUMAR, H. Recent advances in medicinal chemistry of memantine against Alzheimer's disease. Chemical Biology & Drug Design, v. 104, n. 4, e14638, 2024. doi: 10.1111/cbdd.14638.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA; ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. Doença de Alzheimer: prevenção e tratamento. São Paulo: SBGG, 2011. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/alzheimer-prevencao.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2025.

SPIGEL, C. Doença de Alzheimer: abordagem nutrigenômica como estratégia para a prevenção. Trabalho de conclusão de curso. São Paulo: USP, 2019.

- TAKAHASHI-ITO, K. *et al.* Memantine inhibits β -amyloid aggregation and disassembles preformed β -amyloid aggregates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 493, n. 1, p. 158–163, 2017. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.058.
- TWAROWSKI, B.; HERBET, M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, 6518, 2023. doi: 10.3390/ijms24076518.
- VANDENBERG, C.M.; KAZMI, Y.; JANN, M.W. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease in the elderly. *Drugs Aging*, v. 16, n. 2, p. 123–128, 2000. doi: 10.2165/00002512-200016020-00004.
- VAN DYCK, C.H. *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 1, p. 45–59, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
- VAN DYCK, C.H. *et al.* Neurobiologic rationale for treatment of apathy in Alzheimer's disease with methylphenidate. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 29, n. 1, p. 51–62, 2021. doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.026.
- VARADHARAJAN, A. *et al.* Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease – a primer on FDA-approved drugs. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, v. 14, n. 4, p. 566–573, 2023. doi: 10.25259/JNRP_356_2023.
- VELAGAPUDI, R.; EL-BAKOUSH, A.; OLAJIDE, O.A. Activation of Nrf2 pathway contributes to neuroprotection by the dietary flavonoid tiliroside. *Molecular Neurobiology*, v. 55, p. 8103–8123, 2018. doi: 10.1007/s12035-018-0975-2.
- WILCOCK, D.M. *et al.* Amyloid reduction by amyloid-vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 25, p. 7957–7965, 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1339-09.2009.
- ZHANG, X.-X. *et al.* The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, v. 8, n. 3, p. 313–321, 2021. doi: 10.14283/jpad.2021.54.
- ZHANG, Z.; ZHANG, X.; XU, L. Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, v. 103, n. 27, e35663, 2024. doi: 10.1097/MD.00000000000035663.
- ZHENG, Q.; WANG, X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*, v. 16, n. 2, 2024. doi: 10.1093/procel/pwae02.